
Rituximab: Dapatkah Dipakai Sebagai Terapi “Rescue” pada Sindrom Nefrotik Dependen Steroid Berat dan Dependen Siklosporin Serta Resisten Steroid pada Anak?

Studi Literatur

Husein Alatas

Divisi Nefrologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Pengobatan sindrom nefrotik dependen steroid (SNDS)/dependen siklosporin dan SN resisten steroid (SNRS) sampai saat ini masih merupakan masalah di bidang Nefrologi anak karena belum ada yang memuaskan. Berbagai obat supresi imun telah diberikan yaitu antara lain siklofosfamid (atau klorambusil), siklosporin A, mikofenolat mofetil, takrolimus. Demikian pula levamisol hanya bersifat memperpanjang masa remisi sementara.

Penggunaan obat baru rituximab suatu antibodi monoklonal terhadap CD 20 sel B memberi harapan baru pada pengobatan SNDS maupun SNRS, baik dengan gambaran histopatologi kelainan minimal (SNKM) maupun glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS). Dosis obat yang dipergunakan 375 mg/m² per minggu selama 4 minggu berturut-turut atau bahkan ada yang hanya 1-2 kali pemberian dapat menimbulkan remisi total sampai beberapa bulan. Dalam makalah diuraikan studi literatur pengobatan SN secara kronologik serta tingkat *level of evidence* dan kemungkinan penggunaan rituximab sebagai terapi *rescue* pada SNDS berat/SNRS pada anak. **Sari Pediatri** 2010;12(4):260-4.

Kata kunci: SN dependen steroid/dependen siklosporin, SN resisten steroid, pengobatan imuno supresif, rituximab.

Penanggulangan kasus sulit SN kadang-kadang memusingkan kepala para spesialis konsultan nefrologi anak. Pasien mempunyai risiko efek samping dan komplikasi pada pemberian obat immunosupresif jangka panjang untuk

mengontrol terjadinya relaps berulang. Pada umumnya penanggulangan SN sensitif steroid (SNSS) pada pengobatan inisial tidak merupakan masalah karena sebagian besar SN pada anak gambaran patologinya adalah SN kelainan minimal (SNKM) (76%) dan 93% mengalami remisi pada pengobatan steroid selama 8 minggu.¹ Hal ini dilaporkan oleh *International Study on Kidney Diseases in Children* yang mengumpulkan 471 orang SN anak sejak 1967 sampai 1974.² Namun 80% pasien SNSS akan mengalami relaps dan 50% di antaranya relaps sering (frekuen) atau SNDS.³ Pasien

Alamat korespondensi:

Prof. Dr. Husein Alatas, Sp.A(K). Divisi Nefrologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430. Telepon: 021-3915179. Fax. 021-390 7743.

SN dengan relaps sering dapat berlanjut menjadi penyakit SN yang persisten sampai dewasa.⁴

Situasi pengobatan sindrom nefrotik pada anak

Tujuan pengobatan steroid pada SNSS untuk menimbulkan dan mempertahankan remisi total tanpa efek samping yang berat. Untuk mengurangi efek toksik steroid pada pemakaian jangka panjang atau pada yang resisten steroid (SNRS) diberikan siklofosfamid (CPA), Namun pemakaian jangka panjang obat ini dapat menimbulkan azospermia.⁵ Pada SN yang tidak berefek dengan kortikosteroid dan diperkirakan akan menimbulkan efek toksik siklofosfamid dapat diberikan siklosporin A (CSA), menyebabkan remisi pada 80% SNDS. Ternyata penggunaan jangka panjang siklosporin-A juga dapat menimbulkan efek samping nefrotoksik yaitu fibrosis interstitial⁶ sehingga kemudian dicari alternatif lain pengobatan immunosupresif yaitu antara lain mikofenolat mofetil (MMF)⁷, takrolimus (Tak).⁸ Levamisol, salah satu obat yang dipakai pada SNDS untuk mempertahankan remisi, tetapi biasanya juga bila dihentikan akan relaps kembali.⁹ *Level of evidence* dan penggunaan obat-obat tersebut tertera pada Tabel 1 dan 2.⁸

Tabel 1. Hasil pengobatan SNSS dan *level of evidence*

Obat	Indikasi	<i>Level of evidence</i>
Prednison	Terapi inisial	Level 1
Prednison	Relaps I & II	Level 1
Siklofosfamid	Relaps frekuen	Level 1

Level 1 : RCT	Level 4 : - seri kasus + - kontrol historis
Level 2 : RCT	
Level 3 : <i>non randomized</i> CT	Level 5 : seri kasus >10 Level 6 : seri kasus < 10

Tabel 2. Pengobatan SN dependen steroid

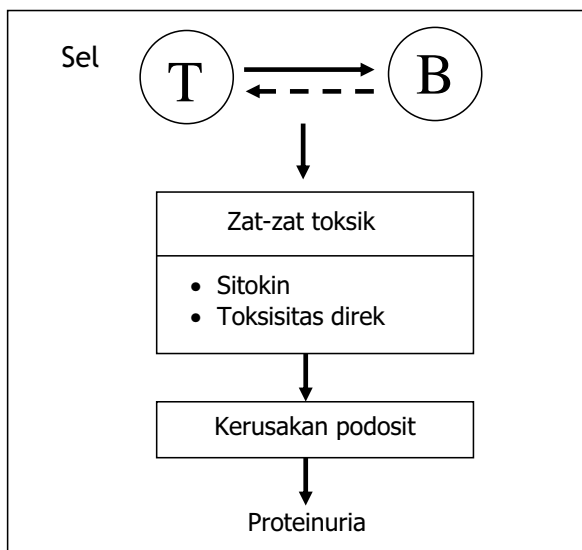
Obat	<i>Level of evidence</i>
CPA	Level 1 (remisi 30%)
Siklosporin (CSA)	Level 1
Mikofenolat mofetil (MMF)	Level 4
Takrolimus	Level 4 tidak lebih efektif daripada CSA
Rituximab	Level 6 - masih sedikit publikasi - digunakan pada SNDS berat

Patogenesis SN sensitif steroid idiopatik sampai sekarang masih belum diketahui secara pasti. Selama lebih dari tigapuluh tahun hal ini dianggap disebabkan oleh disfungsi sel T. Hal ini didasarkan pada hipotesis Shalhoub pada tahun 1974¹⁵ yang menyatakan bahwa suatu *clone* sel T memproduksi limfokin toksik terhadap membran basal glomerulus yang menyebabkan peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap protein, hingga terjadi proteinuria masif. Jadi SNSS adalah kelainan imunitas selular. Hal ini terbukti bahwa bila supernatan sel T dari pasien SN diinfuskan pada tikus terjadi induksi penyakit SN pada binatang tersebut. Jadi benar anggapan bahwa sel T mensekresi zat toksik yang meningkatkan permeabilitas glomerulus.¹⁶ Hipotesis ini disokong dengan observasi bahwa pada SNKM,

1. Sebagian besar mengalami remisi dengan pengobatan kortikosteroid yang berfungsi mensupresi sel T.
2. Pada SNKM sering terjadi remisi bila terkena infeksi morbili (*viral associated immune suppression*)
3. Terdapat hubungan SNKM dengan penyakit Hodgkin
4. Timbul relaps bila terjadi alergi atau infeksi.

Akhir-akhir ini data penelitian menunjukkan bahwa sel B ikut berperan dalam patogenesis SNSS. Pada SN yang mengalami remisi, jumlah sel B menurun sedangkan pada keadaan relaps terjadi peningkatan aktivasi sel B dan sel T. Pada SNDS terjadi aktivasi sel B tertinggi.¹⁰

Kemper dkk¹⁰ menemukan peninggian kadar sCD 23 (suatu petanda aktivasi sel B) dan sCD 25 (suatu petanda aktivasi sel T) pada kasus SNDS yang mengalami relaps. Cho dkk¹⁷ juga menemukan peningkatan ekspresi CD 23 pada sel B pada pasien SNKM yang relaps. Pada beberapa penelitian juga ditemukan peningkatan produksi IL-13 dan IL-13 mRNA pada pasien SNKM. Mediator IL-13 adalah sitokin yang berhubungan dengan produksi antibodi oleh sel B. Karena itu deplesi sel B oleh rituximab dapat memberikan aktivasi sel T; dengan kata lain rituximab dapat menghambat interaksi antara sel B dan aktivasi sel T. Jadi pada SNDS juga terjadi disfungsi sel B yang secara langsung atau tidak langsung yaitu melalui komunikasi dengan sel T yang mengeluarkan zat toksik disebutkan dalam hipotesis Shalhoub yang kemudian menyebabkan kerusakan podosit dengan akibat terjadi proteinuria seperti pada Gambar 3.¹⁸



Gambar 1. Interaksi sel B dan sel T dalam menimbulkan kerusakan podosit

Obat steroid tidak dapat mensupresi ataupun mengaktivasi sel B.¹⁰ Siklosporin menghambat aktivasi kalsineurin yang berfungsi mengaktivasi CD-4 sel T helper, jadi menghambat sel T. Siklofosfamid menginduksi deplesi sel limfosit T tetapi terhadap sel B masih dipertanyakan. Rituximab secara spesifik menyebabkan deplesi sel B dilihat dari kadar CD-19 di darah perifer menjadi O. Rituximab adalah suatu antibodi monoklonal anti CD-20 yang terletak pada sel pre-B dan sel limfosit B yang telah terbentuk dan menyebabkan lisis sel.

Laporan efektifitas rituximab pada sindrom nefrotik dependen steroid berat dan resisten steroid

Laporan kepustakaan mengenai efektifitas penggunaan RTX masih bersifat sporadik. Beberapa di antaranya pada SN dependen steroid berat adalah,

- Benz dkk¹⁹ (2004) melaporkan 1 kasus FSGS, berumur 15 tahun, yang telah mendapat pengobatan kombinasi prednison, CPA, takrolimus tanpa hasil. Setelah pemberian RTX 4x dengan dosis 375 mg/m², menjadi remisi total selama pengamatan 12 bulan tanpa relaps.
- Hofstra dkk²⁰ (2007) melaporkan SNKM berumur 13 tahun, telah diberi prednison, siklosporin A,

MMF, dan CPA menunjukkan remisi total pada pengamatan 4 bulan pasca terapi dengan RTX 2 x 1 g/minggu.

- Smith dkk²¹ (2007) melaporkan 1 kasus SNKM berumur 13 tahun yang telah mendapat prednison, takrolimus, MMF sebelumnya. Setelah pemberian RTX 1 x 375 mg/m², menunjukkan remisi total pada pengamatan 6 bulan pasca terapi, tanpa relaps.
- Guignonis dkk²² (2008) melaporkan 16 kasus SNKM dan 3 kasus FSGS dengan umur rata-rata 14,2 tahun yang telah mendapat prednison, CPA, CSA, takrolimus dan MMF. Dengan pemberian RTX 2-4 kali selama 2-4 kali terjadi remisi total pada 15 kasus dengan pengamatan rata-rata 9,5 bulan. Pada 3 dari 15 kasus tersebut terjadi respons sesudah 7-13 bulan.

Rituximab juga dilaporkan efektif pada SN resisten steroid tetapi jumlah laporannya belum banyak. Di antaranya oleh Bagga²³ (2007) pada tiga kasus FSGS dan 2 kasus SNKM, juga telah mendapat bermacam-macam obat (imunosupresif) yaitu metilprednisolon intravena, CPA, CSA, MMF, azatioprin, dan takrolimus, kemudian diberikan RTX dengan dosis 375 mg/m² empat kali. Pada satu kasus terjadi remisi total dan satu remisi parsial pada pengobatan 3,5 – 4,5 bulan tanpa relaps.

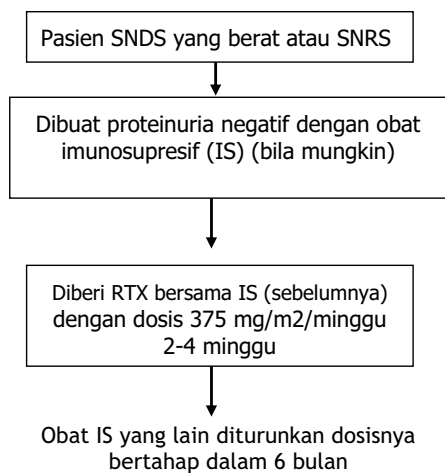
Nakayama dkk²⁴ (2008) melaporkan dua kasus FSGS berumur 10 dan 12 tahun. Dengan dosis RTX 375 mg/m² 1 kali, keduanya mengalami remisi total pada observasi 8 dan 15 bulan. Suri dkk²⁵ melaporkan 1 kasus FSGS dengan umur 0,9 tahun, diberikan RTX 4 x 375 mg/m² dan mengalami remisi total selama tiga bulan. Selain itu, RTX juga telah dipakai pada rekurensi FSGS pasca transplantasi tetapi laporan pada anak masih sangat sedikit, hingga belum dapat diambil kesimpulan yang jelas.

Dosis obat rituximab dan cara pemberiannya

Dosis yang dipakai, umumnya 375 mg/m²/dosis/minggu – 4 minggu berturut-turut, seperti dosis yang diberikan pada limfoma sel B. Hofstra²⁰ memberikan 1 gram/selang sehari sebanyak 2 kali, dianjurkan pemberian tambahan 1 x RTX bila kadar CD 19 + naik >1x10⁹/l. Sampai saat ini masih dikombinasi dengan obat imunosupresif pada saat awal pemberian,

kemudian dosis immunosupresif dapat dikurangi sampai 70% tanpa relaps

Cara pemberian RTX tertera pada Gambar 2.²²



Gambar 2. Cara pemberian rituximab pada SN

Rituximab paling baik diberikan pada keadaan remisi (proteinuria negatif) bersama obat-obat immunosupresif (IS) lainnya yang sedang diberikan. Keadaan remisi dapat dipertahankan sampai beberapa bulan dan kemudian dapat diturunkan satu per satu.²² Obat RTX dapat menyebabkan remisi meskipun diberikan pada saat proteinuria positif. Relaps terjadi biasanya mengikuti peningkatan jumlah CD-19+, tetapi kadang-kadang kadar CD-19+ meningkat tanpa terjadi relaps.

Kamei dkk, mencoba memberikan RTX pada SNDS berat hanya 1 x (375 mg/m²), dan dilaporkan 12 kasus dapat bebas steroid dengan median 74 hari. Frekuensi relaps jauh berkurang dalam 6 bulan pasca pemberian RTX tetapi pada 9 pasien (75%) terjadi relaps kembali setelah 129 hari sehingga harus diberikan infus RTX kedua. Ia berkesimpulan bahwa pemberian RTX 1 x saja tidak dapat mencegah relaps.²⁶

Seller-Leclerc dkk²⁷ melaporkan bahwa RTX dapat menimbulkan remisi selama beberapa bulan dengan hanya 2 x pemberian pada SNSD. Infus yang kedua diberikan pada 18 kasus untuk mempertahankan deplesi sel B selama 18 bulan. Pada akhir pengamatan, pada 9 kasus tetap remisi tanpa pemberian steroid ataupun inhibitor kalsineurin, meskipun sel B telah meningkat kembali selama 9,5 bulan.

Efek samping rituximab

Efek samping rituximab yang paling sering dilaporkan adalah hipotensi pada awal infus, demam dan menggigil tetapi hanya pada awal pemberian dan tidak berulang.²⁸ Kadang-kadang dijumpai spasme bronkus dan neutropeni yang reversibel. Satu kasus mengalami fibrilasi atrium pada akhir infus pertama tetapi tidak berulang. Satu kasus mengalami *pneumonia pneumocystic carini* tetapi dapat diatasi. Hipogammaglobulinemia terjadi pada 50% pasien, karena itu perlu dipantau dan kadang-kadang memerlukan substitusi. Efek samping pemberian RTX pada SN anak sampai saat ini masih dianggap ringan dan reversibel. Pada orangtua dengan keganasan, beberapa dilaporkan menderita kelainan paru yang disebut *Cryptogenic Organizing Pneumonia* (COP) yang meskipun dapat reversibel kadang-kadang dapat menimbulkan kematian.²⁹ Keadaan COP baru-baru ini dilaporkan oleh Bitzam dkk³⁰ pada anak berumur 11 tahun tetapi dapat diatasi dengan pemberian kortikosteroid dan antibiotik.

Kesimpulan

Rituximab (RTX) dapat menimbulkan remisi total pada sebagian besar pasien sindrom nefrotik dependen steroid (SNDS) berat dan dependen siklosporin. Pemberian terbaik adalah pada keadaan remisi (proteinuria negatif), tetapi dapat juga diberikan pada pasien dengan proteinuria positif. Obat RTX dapat dianggap sebagai terapi *rescue* pada pasien SNDS yang telah mendapat obat immunosupresif multipel. Relaps terjadi bila kadar CD-19+ meningkat kembali, meskipun tidak pada semua pasien. Efek samping RTX dianggap ringan dan tidak menetap.

Daftar pustaka

1. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98:561-4.
2. Churg J, Habib R, White RW. Pathology of the nephrotic syndrome in children: A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970;760:1299-302.

3. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Diagnostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1977;8:769-76.
4. Fakhouri F, Bocquet N, Taspin P. Steroid sensitive nephrotic syndrome: From childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003;41:550-7.
5. Latta K, von Schmakenburg C, Ehrlich JH. A meta analysis of cytotoxic treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:271-82.
6. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1049-56.
7. Bagga A, Hari P, Moudgil A. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1114-20.
8. Dötsch J, Dittrich K, Phank C. Is tacrolimus for childhood steroid dependent nephrotic syndrome better than cyclosporin A? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1761-3.
9. Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Fuchschuber A, dkk. Levamisole treatment in steroid sensitive and steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12:459-62.
10. Kemper MJ, Yere-Jark T, Lilora M. Combined T and B cell activation in childhood steroid sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2003;60:242-7.
11. McLaughlin P, Gyrillo-Lopez AJ, Link BK. IDEC-C2L8 (Rituximab) anti CD-20 monoklonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma, half of the patients respond to four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
12. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. An open study of B-lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum Dis* 2002;46:2673-7.
13. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with sel B lymphocyte depletion. *Am Rheum Dis* 2002;61:883-8.
14. Remuzzi G, Chiuchiu C, Abbate M. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923-4.
15. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis. A disorder of T cell function. *Lancet* 1974;2:556-60.
16. Lagrue G, Branellec A, Blank C. A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernatans from patients with nephrotic syndrome. I. Pharmacological and physicochemical properties. *Biomedicine* 1975;23:73-5.
17. Cho BS, Yoon SR, Yang JY. Up regulation of interleukin-14 and CD-23/flepsilon R II in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol* 1999;13:199-204.
18. Dötsch J, Dirk E, Müller-Wiefel DE, Kemper MJ. Rituximab: Is placement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitor in steroid-dependen nephrotic syndrome possible. *Pediatr Nephrol* 2008;23:3-7.
19. Benz K, Dötsch J, Racher W. Change of the course of steroid dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:794-7.
20. Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF. Rituximab: Effective treatment for severe steroid dependent minimal change nephrotic syndrome: *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2100-2.
21. Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:893-8.
22. Guignonis V, Dallochio A, Baudovan V. Rituximab treatment of severe steroid or cyclosporin dependent nephrotic syndrome: A multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1269-79.
23. Bagga A, Sinha A, Maudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 2007;356:2751-2.
24. Nakayama M, Kamei K, Noza K. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:481-5.
25. Suri M, Tran K, Sharma AP. Remission of steroid resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int Urol Nephrol* 2008;40:807-10.
26. Kamei K, Ito S, Nozu K. Single dose of rituximab for refractory steroid dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1324-8.
27. Sellier-Lecker AL, Macher MA, Loirat C. Rituximab efficiency in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1109-15.
28. Leandro MJ. B lymphocyte depletion in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthr Reumatoid* 2004;50:5447.
29. Lands LC. New therapies, new concerns: Rituximab-associated lung injury. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1001-3.
30. Bitzam M, Quahed ID, Carpineta L. Cyptogenic organizing pneumonia after rituximab therapy for presumed post kidney transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1163-7.